

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 août 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/078431 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
G01N 31/10, G06F 17/40, 17/30

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/050056

(22) Date de dépôt international :
28 janvier 2005 (28.01.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0450175 30 janvier 2004 (30.01.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **NOVA-
LYST DISCOVERY** [FR/FR]; 23, rue de Loess, F-67200
Strasbourg (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **WAGNER,
Alain** [FR/FR]; 25, quai des Bâteliers, F-67000 Strasbourg
(FR). **CATALA, Cédric** [FR/FR]; 2, rue Bizet, F-67450
Mundolsheim (FR).

(74) Mandataires : **LE COUPANEC, Pascale** etc.; Nony &
Associés, 3, rue de Penthievre, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR CHARACTERISING THE CATALYTIC REACTIVITY OF CATALYSTS

(54) Titre : PROCEDE UTILE POUR CARACTERISER LA REACTIVITE CATALYTIQUE DE CATALYSEUR(S)

(57) Abstract: The present invention relates to a method for selecting at least one catalyst from a catalyst library on the basis of the reactivity thereof in a chemical conversion process, characterised in that it comprises at least the following steps: (e) testing the catalytic activity of a first catalyst from said catalyst library with respect to a reaction medium containing, as the compounds to be converted, at least one reactivity probe having a labelling system and including at least one reaction unit capable of reacting in said chemical conversion; (f) analysing the reaction medium after said catalytic test for the purpose of qualitatively and/or qualitatively characterising the resulting compounds; (g) repeating steps (a) and (b) for at least one other catalyst in said library; and (h) comparing the analysis results for each catalyst in order to characterise at least one catalyst having the required reactivity in said chemical conversion.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet un procédé pour sélectionner au moins un catalyseur parmi une librairie de cata-
lyseurs pour sa réactivité à l'égard d'une transformation chimique caractérisé en ce qu'il comprend au moins les étapes consistant à : e) tester, l'activité catalytique d'un premier catalyseur appartenant à ladite librairie de catalyseurs vis-à-vis d'un milieu réactionnel contenant à titre de composés à transformer au moins une sonde de réactivité dotée d'un système de marquage et comprenant au moins un motif réactionnel susceptible de réagir selon ladite transformation chimique, f) analyser, à l'issue dudit test catalytique, ledit milieu réactionnel de manière à caractériser qualitativement et/ou quantitativement, les composés formés, g) répéter les étapes a) et b) pour au moins un autre catalyseur de ladite librairie, h) comparer les résultats d'analyses obtenus pour chaque catalyseur de manière à caractériser au moins un catalyseur possédant la réactivité requise vis-à-vis de ladite transformation chimique.

WO 2005/078431 A1

Procédé utile pour caractériser la réactivité catalytique de catalyseur(s)

La présente invention concerne le domaine de la catalyse et vise notamment à proposer un procédé pour identifier une ou plusieurs nouvelles applications catalytiques d'un catalyseur et/ou sélectionner au moins un catalyseur parmi une librairie de catalyseurs pour sa réactivité à l'égard d'une transformation chimique.

La synthèse organique par voie catalytique, et notamment par catalyse hétérogène, est une voie de synthèse particulièrement appréciée au niveau industriel. En effet, l'utilisation d'un catalyseur permet généralement d'accélérer la vitesse de réaction, d'abaisser la température réactionnelle et/ou d'en augmenter le rendement. De plus, les catalyseurs hétérogènes, c'est-à-dire insolubles dans le milieu réactionnel par opposition aux catalyseurs dits homogènes, ont pour avantage significatif d'être facilement séparés des produits de réaction, à l'issue de la réaction chimique considérée.

Pour l'ensemble de ces raisons, la synthèse organique par voie catalytique représente donc une alternative avantageuse à la synthèse organique standard.

Malheureusement, le développement de ce mode de synthèse demeure aujourd'hui limité, principalement en raison d'une connaissance insuffisante des activités catalytiques potentielles des catalyseurs actuellement disponibles.

La présente invention a précisément pour objectif de proposer une méthode permettant d'accéder rapidement à de telles informations.

Plus précisément la présente invention concerne, selon un de ses aspects, un procédé pour sélectionner au moins un catalyseur, notamment parmi une librairie de catalyseurs, pour sa réactivité à l'égard d'une transformation chimique caractérisé en ce qu'il comprend au moins les étapes consistant à :

a) tester l'activité catalytique d'un premier catalyseur appartenant à ladite librairie de catalyseurs vis-à-vis d'un milieu réactionnel contenant à titre de composé à transformer au moins une sonde de réactivité dotée d'un système de marquage et comprenant au moins un motif réactionnel susceptible de réagir selon ladite transformation chimique,

b) analyser, à l'issue dudit test catalytique, ledit milieu réactionnel de manière à caractériser qualitativement et/ou quantitativement, les composés formés,

c) répéter les étapes a) et b) pour au moins un autre catalyseur de ladite librairie, et

d) comparer les résultats d'analyses obtenus pour chaque catalyseur de manière à caractériser au moins un catalyseur possédant la réactivité requise vis-à-vis de ladite transformation chimique.

5 Au sens de la présente invention, le terme "réactivité" englobe les notions d'activité et de défaut d'activité. Par exemple, la réactivité d'un catalyseur peut se traduire par une augmentation du rendement de la transformation chimique considérée, mais également par la manifestation d'un défaut d'activité qui peut être pour sa part intéressant sur le plan de la sélectivité pour une réaction catalytique.

10 Selon une variante de l'invention, le milieu réactionnel contient une unique sonde de réactivité.

Selon une autre variante de l'invention, la sonde de réactivité marquée est associée à au moins une autre sonde de réactivité, dotée ou non d'un système de marquage.

15 Selon une autre variante de l'invention, le milieu réactionnel contient au moins deux types de sondes de réactivité, chaque type de sondes étant dotée d'un système de marquage et comprenant au moins un motif réactionnel susceptible de réagir avec au moins un motif présent sur l'autre type de sondes selon une transformation chimique.

Chaque sonde peut être dotée d'un système de marquage qui lui est spécifique. Auquel cas, toute réaction intervenant entre au moins deux sondes aura pour effet de conduire à la formation d'un composé intégrant leurs marqueurs respectifs.

20 Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne un procédé pour caractériser au moins une application catalytique d'un catalyseur caractérisé en ce qu'il comprend au moins les étapes consistant à :

25 a) tester l'activité catalytique d'un premier catalyseur vis-à-vis d'un milieu réactionnel contenant à titre de composés à transformer, une série de sondes de réactivité, chaque sonde étant différente l'une de l'autre et comprenant au moins un motif réactionnel susceptible de réagir avec au moins un autre motif présent sur une sonde distincte ou non,

b) analyser, à l'issue dudit test catalytique, ledit milieu réactionnel de manière à caractériser qualitativement et/ou quantitativement, les composés formés,

c) répéter les étapes a) et b) pour au moins un autre catalyseur,

30 d) comparer les résultats d'analyses obtenus pour chaque catalyseur de manière à distinguer le cas échéant des données communes à un grand nombre de milieux

réactionnels, les données plus particulièrement spécifiques à chaque analyse réalisée selon l'étape b),

e) caractériser le ou les composés correspondants à ces données spécifiques, et

f) qualifier et/ou quantifier la réactivité catalytique du ou des catalyseur(s)

5 correspondant(s).

Les réactions susceptibles d'intervenir dans le procédé selon l'invention englobent les réactions d'hétérocouplages, c'est-à-dire résultant de la réaction d'un motif réactionnel présent sur une première sonde avec un motif réactionnel présent sur une seconde sonde, ainsi que les réactions d'homocouplages issues de la réaction des deux motifs réactionnels portés par deux sondes identiques ou encore la même sonde.

De même, les réactions considérées selon l'invention peuvent impliquer la présence de co-réactifs à l'image par exemple du monoxyde de carbone, susceptible d'initier, voire de participer aux couplages recherchés.

Dans une variante privilégiée de l'invention, les sondes de réactivité, réunies dans la série considérée pour le test catalytique, sont chacune associées à un système de marquage. La discrimination entre les sondes peut être obtenue à travers la nature de leur marqueur respectif ou par le poids de leur combinaison spécifique sonde-marqueur. Quelle que soit l'option considérée, l'étape b) visant à analyser le milieu réactionnel ayant subi le test catalytique, comprend la détection de l'ensemble des combinaisons sonde-système de marquage obtenues à l'issue de l'étape a) et l'étape d) comprend la caractérisation des données communes par la détection de ces combinaisons.

Selon un mode de réalisation particulier, la méthode selon l'invention est au moins en partie réalisée par l'intermédiaire d'un système informatique.

En particulier, la librairie de catalyseurs de même que les données d'analyse acquises pour chaque catalyseur vis-à-vis d'une sonde ou série de sondes de réactivité donnée, peuvent être enregistrées sur un support informatique et/ou la comparaison des données à l'étape d) peut s'effectuer par l'intermédiaire d'un outil informatique.

Ainsi, la présente invention concerne également, selon un autre de ses aspects, un système informatique utile pour la mise en œuvre d'un procédé selon l'invention caractérisé en ce qu'il comporte au moins un serveur informatique agencé pour :

a) archiver pour chaque catalyseur testé selon un procédé de l'invention, l'ensemble des données acquises lors de l'analyse du milieu réactionnel correspondant,

b) comparer les données archivées pour l'ensemble des catalyseurs testés en vue de caractériser des réactivités catalytiques spécifiques, et

5 c) archiver les réactivités spécifiques détectées selon l'étape b).

Les différents objets de l'invention seront plus particulièrement définis ci-après.

Au sens de la présente invention, on entend désigner par :

« activité catalytique », la capacité d'un catalyseur à intervenir au niveau d'une
10 réaction chimique ou biologique. Généralement, un catalyseur est considéré actif, au sens de la présente invention, lorsqu'il permet d'obtenir un ou plusieurs nouveaux composés, d'accroître significativement le rendement de formation d'un composé nouveau ou déjà connu, et/ou d'induire une sélectivité originale. Comme précisé précédemment, cette
15 activité catalytique peut également se traduire par un défaut d'activité pour la transformation chimique d'un motif réactionnel et être précisément intéressante à ce titre.

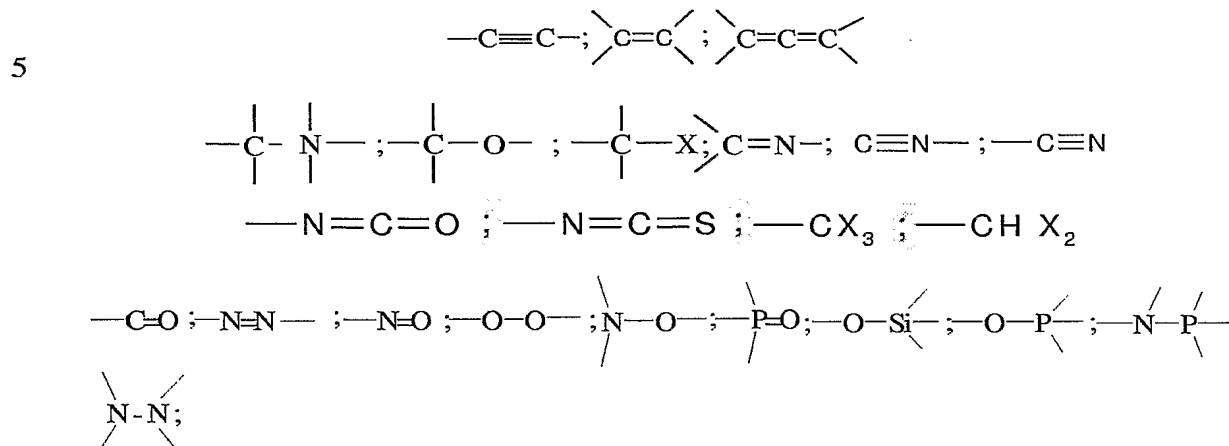
- « transformation », une réaction localisée au niveau d'un motif réactionnel. Ce terme englobe tout type de réaction, à savoir transformation, couplage ou dissociation, dans la mesure où elle est localisée au niveau d'un motif réactionnel. A titre illustratif et non limitatif des transformations susceptibles d'être réalisées selon l'invention, on peut
20 notamment citer les transformations suivantes : formation de liaisons $\text{C} - \text{C}$; $\text{C} = \text{C}$; $\text{C} \equiv \text{C}$; $\text{C} = \text{N}$; $\text{C} - \text{N}$; $\text{C} - \text{O}$; $\text{C} - \text{X}$; $\text{C} = \text{O}$; cycloaddition et/ou réaction d'insertion et/ou de réarrangement.

- « composé », toute entité, à savoir composé ou sonde de réactivité, possédant au moins un motif réactionnel susceptible d'être transformé chimiquement ou
25 biologiquement en présence d'un catalyseur,

- « motif réactionnel », un motif représentant au moins une fonction ou liaison susceptible d'être transformée chimiquement ou biologiquement. Ce motif peut notamment être constitué par une liaison saturée d'un atome de carbone avec au moins un atome d'halogène et/ou un hétéroatome, ou une liaison insaturée entre deux atomes de
30 carbone, entre un atome de carbone et au moins un hétéroatome ou entre deux hétéroatomes, identiques ou différents. Plus précisément, les liaisons insaturées entre deux atomes de carbone peuvent être des liaisons hydrocarbonées Csp de type alcyne, ou

Csp² de type alcénique. Au sens de la présente invention, on entend couvrir sous le terme de « hétéroatome », un atome d'azote, d'oxygène, de soufre, de phosphore ou de silicium.

A titre représentatif et non limitatif de motifs réactionnels, on peut notamment citer les motifs suivants :



10 avec X représentant un atome d'halogène.

Sondes de réactivité

Elles figurent d'une manière générale des modèles de composés chimiques. Pour se faire, elles possèdent dans leur structure au moins un motif réactionnel susceptible d'être transformé selon une réaction chimique ou biologique catalytique et notamment

15 pouvant être choisi parmi ceux cités précédemment.

Lorsque la méthode selon l'invention vise plus particulièrement à caractériser l'efficacité d'un ou plusieurs catalyseurs pour une transformation donnée, les sondes de réactivité plus particulièrement retenues, possèdent avantageusement au moins un motif

20 réactionnel connu pour être particulièrement réactif lors de ladite réaction.

Généralement, les sondes de réactivité considérées selon l'invention, se distinguent entre elles par la nature des motifs réactionnels les constituant. Une série de sondes, au sens de l'invention comprend au moins trois, en particulier au moins cinq, voire plus de sondes différentes.

25 Chaque sonde de réactivité peut comprendre jusqu'à trois motifs réactionnels susceptibles de réagir lors d'une réaction catalytique, mais de préférence comprend un motif unique.

En figure 1 sont représentées deux types de sondes de réactivité, l'une possédant le motif réactionnel bromoarène et l'autre le motif réactionnel alcyne. Sont également représentées sur cette figure les structures des molécules susceptibles d'être obtenues à partir de ces sondes par une réaction de couplage catalytique réalisée en présence de palladium.

Ces sondes de réactivité peuvent être naturelles ou synthétiques. Bien entendu, leur synthèse relève de la compétence de l'homme de l'art. Les sondes sont compatibles avec un grand nombre de réactions.

Comme précisé précédemment, la sonde unique utilisée ou au moins une partie des sondes utilisées, voire toutes les sondes mises en présence peuvent être respectivement affectées d'un système de marquage, spécifique ou non. Ce système de marquage est notamment sélectionné en fonction du mode de détection c'est-à-dire de la méthode d'analyse retenue et est plus particulièrement défini ci-après.

Dans le cas de la mise en présence d'au moins deux sondes de réactivité, le système de marquage est sélectionné de manière à permettre la caractérisation rapide de toute interaction d'au moins deux motifs réactionnels, présents respectivement sur chacune des sondes de réactivité.

Selon une première variante, cette distinction peut être fondée sur une différence du poids moléculaire entre les sondes marquées sous réserve bien entendu que la méthode analytique retenue repose sur une détection des poids moléculaires. Dans ce cas, le système de marquage retenu peut être le même pour plusieurs sondes de réactivité de poids moléculaires différents.

En figure 2 sont représentées les deux sondes de réactivité de la figure 1 associées à un même système de marquage. On peut constater que ce système de marquage permet de distinguer par leur poids moléculaire, les produits susceptibles d'être obtenus à partir de ces sondes.

Selon une seconde variante, chaque sonde peut posséder un système de marquage qui lui est spécifique. Dans ce cas, la caractérisation d'un composé possédant dans sa structure deux marqueurs différents, permet rapidement d'identifier la nature des deux sondes ayant interagi et de caractériser ainsi le type de réaction catalytique intervenue et/ou d'apprécier le degré de réactivité du catalyseur testé.

En ce qui concerne le mode d'analyse retenu, il peut s'agir de tout mode d'analyse conventionnel sous réserve que celui-ci possède un pouvoir discriminatoire à l'égard de l'ensemble ou du moins le plus grand nombre de composés susceptibles d'être présents dans le milieu réactionnel à l'issue du test catalytique.

5 Il peut notamment s'agir d'une technique de détection relevant d'une analyse par spectrométrie de masse, par résonance magnétique nucléaire (RMN), par Infra-Rouge, par Ultra-Violets, par fluorescence, par rayons X, par voie électrochimique ou encore d'un couplage d'au moins deux de ces méthodes analytiques.

10 Dans le cadre de la présente invention, la méthode d'analyse plus particulièrement retenue, implique la mise en œuvre de la spectrométrie de masse.

La spectrométrie de masse est particulièrement avantageuse dans la mesure où elle permet à la fois de détecter et d'identifier l'ensemble des composés présents dans le milieu réactionnel à l'issue du test catalytique. Plus précisément, elle permet la caractérisation de chacun des composés par leur rapport masse/charge, couplée ou non à
15 une autre technique de détection. Enfin, comme précisé précédemment, elle est compatible avec l'utilisation d'un même système de marquage sur les différentes sondes destinées à réagir sous réserve que chaque combinaison sonde-système de marquage possède un poids moléculaire significativement différent.

De nombreuses méthodes basées sur la spectrométrie de masse pour l'analyse
20 d'effluent sont déjà connues. N'importe quel type de spectrométrie de masse qui est capable d'analyser, directement ou indirectement, les composés présents dans un milieu réactionnel peut être utilisé comme par exemple la spectrométrie de masse par électrospray (ESI), la ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI) et la photo-ionisation à pression atmosphérique (APPI).

25 La technique APPI s'avère particulièrement avantageuse dans le cadre de la présente invention en raison de sa chimiosélectivité. Cette technique repose sur une méthode selon laquelle des ions moléculaires sont formés directement à partir d'une solution par ionisation photochimique.

Afin d'améliorer la sensibilité de cette méthode d'analyse, il est avantageux de
30 procéder à une dérivatisation des sondes de réactivité. Cette dérivatisation consiste à établir un lien covalent entre chaque sonde et un ligand spécifique que l'on peut encore qualifier de marqueur. Ce marqueur est choisi d'une part pour son inertie lors du test catalytique et

d'autre part sa faculté à se photo-ioniser très facilement lors de la réalisation de la spectrométrie de masse.

Avantageusement, ce type de marqueur possède une structure électronique conjuguée riche en électrons.

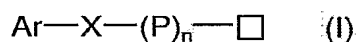
5 Plus précisément, cette structure est telle que lorsqu'un complexe sonde-marqueur est soumis à une ionisation chimique ou photochimique, par exemple lors d'une spectrométrie de masse, il émet un signal dont l'intensité est au moins 5 fois, voire 7 fois et notamment 10 fois supérieure à celle du signal émis par la même sonde non associée audit marqueur.

10 Cette différence d'amplitude doit en fait être suffisante pour occulter totalement les signaux spécifiques à ladite sonde ou à toute autre molécule qui se trouve dans le milieu réactionnel analysé sous une forme non associée à un marqueur conforme à l'invention.

Conviennent à ce titre, tout particulièrement les marqueurs possédant un ou
15 plusieurs motifs aryles fortement enrichis en électrons, généralement de part la nature et le nombre de leurs substituants.

A titre illustratif et non limitatif de ce type de composé, on peut notamment citer les composés de type $(\text{PhSi})_2\text{—Ph—}$ et $\text{OP(Ph)}_2\text{—Ph—}$.

Conviennent tout particulièrement à l'invention, les composés, les marqueurs de
20 formule générale I :



avec :

- Ar représentant un groupement aryle condensé ou non et pouvant
comprendre un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, ledit
25 groupement pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupement alkoxy en $\text{C}_1\text{—C}_5$, et/ou groupement phénoxy,

- X représentant une chaîne alkyle en C_1 à C_{15} pouvant être interrompue par
un ou plusieurs atomes d'oxygène ou fonction cétonique, et le cas échéant substituée,
ou dérivé ou analogue de celui-ci,

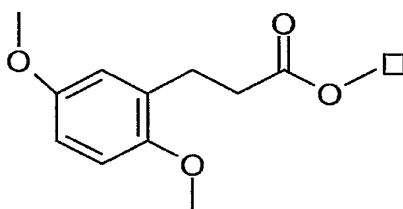
30 - n représentant 1 ou 0,

- P représentant un motif labile comme par exemple une fonction ester, une liaison benzylique, une liaison Si — O, assurant la liaison dudit marqueur de formule générale (I) à la sonde de réactivité, et

- □ figurant le point d'ancrage du marqueur à la sonde de réactivité.

5 La figure 3 décrit quelques ligands de formule générale I.

Chaque composé de formule générale I peut être caractérisé par une sensibilité différente à la technique d'analyse retenue. Dans ce cas, il peut être opéré au préalable à une sélection du système de marquage le plus sensible. La figure 3 rend précisément compte de cette différence de sensibilité et révèle le radical de formule



10

avec □ figurant le point d'ancrage à la sonde,

comme particulièrement intéressant pour l'analyse par spectrométrie de masse.

15

Dans le cadre de la présente invention, chacune des sondes composant la série retenue pour la réalisation du test catalytique est avantageusement dérivatisée à l'aide d'un marqueur à structure électronique conjuguée riche en électrons et notamment un composé de formule générale (I) identique ou différent.

20

Pour des raisons évidentes, cette technique de marquage est particulièrement avantageuse lorsque la sonde ou la molécule devant être associée audit marqueur possède une structure chimique complexe susceptible de conduire à la manifestation d'une pluralité de signaux et qui plus est d'intensité variable lorsqu'elle est soumise à une technique d'ionisation. Par opposition à la sonde seule ou la molécule seule, le complexe sonde-marqueur n'émet qu'un unique signal de forte intensité et qui lui sera spécifique. Il s'en suit une simplification considérable de l'analyse d'un milieu réactionnel à l'issue d'une réaction donnée. Cette simplification de lecture est notamment illustrée en exemple 2 ci-après.

25

Cette technique de marquage est en outre particulièrement fiable pour contrôler la transformation d'une sonde ou molécule correspondant au substrat en un produit distinct. Comme le montre l'exemple 2, il existe une linéarité de réponse entre la

diminution du signal d'ionisation émis par le complexe marqueur-substrat de départ et l'augmentation du signal d'ionisation émis par le complexe marqueur-produit formé.

Enfin, à l'issue du test catalytique, le milieu réactionnel peut contenir des composés découlant d'une interaction entre deux motifs réactionnels dit encore couplage
5 de type dimère, c'est-à-dire fonctionnalisés par deux marqueurs distincts, de type couplage trimère, c'est-à-dire fonctionnalisés par trois marqueurs distincts etc. Par simple lecture des données d'analyses acquises par spectrométrie de masse, on peut d'une part distinguer rapidement les données se rapportant à des monocomposés, correspondant notamment aux sondes de réactivité de départ, des données relatives à des composés dits dimères,
10 trimères.... et donc rapidement qualifier les types de composés obtenus lors du test catalytique. En outre, on peut également, dans chacune des catégories de données précisées précédemment, caractériser la nature des sondes ayant interagi.

Les marqueurs considérés selon l'invention sont de préférence liés à la sonde de réactivité ou à une molécule donnée par une liaison labile de manière à permettre, si
15 souhaité, une récupération aisée de la sonde ou molécule associée. Cette liaison labile doit toutefois avantageusement être préservée lors de l'ionisation notamment par spectrométrie de masse. Si nécessaire, il peut être avantageux de réaliser l'ionisation du système sonde-marqueur en présence d'un dopant.

L'usage de ces dopants relève d'une pratique courante dans les techniques
20 d'ionisation, notamment par spectrométrie de masse.

L'utilisation des marqueurs selon l'invention s'avère également avantageuse pour la purification des sondes ou molécules associées. En effet, de par leur forte densité électronique, les marqueurs considérés selon l'invention manifestent naturellement une forte affinité pour les supports de types phase stationnaire par exemple, possédant une
25 déficience électronique. La fixation par affinité des marqueurs à de tels supports permet leur séparation aisée des complexes correspondants sonde-marqueur du milieu réactionnel et la récupération consécutive de la sonde ou molécule associée.

On peut toutefois envisager d'utiliser dans les procédés selon l'invention d'autres types de marquage, reposant sur des interactions marqueur/ligand spécifiques à
30 l'image des couples anticorps/antigène, et agent fluorescent/quencheur de fluorescence. Ainsi, de nombreux systèmes utilisés dans le domaine de la biologie notamment dans les techniques d'immunodosages peuvent, le cas échéant, être utilisés dans le cadre de la

présente invention. Ce choix de marqueurs, implique toutefois de disposer d'un couple marqueur/ligand spécifique à chaque sonde de réactivité et par ailleurs nécessite une logistique en terme d'analyse plus lourde pour une sensibilité pouvant être plus réduite.

5 Selon une variante particulière de l'invention, un dispositif de détection par spectrométrie de masse est couplé en amont à un dispositif de chromatographie. Ce dispositif, notamment de chromatographie liquide d'affinité ou d'exclusion, dispose d'au moins une colonne de chromatographie dans laquelle est fait circuler de part et d'autre, le cas échéant à l'état dilué avec un éluant, le milieu réactionnel ayant subi le test catalytique
10 et dont on cherche à caractériser la composition.

 A l'issue de chaque analyse, les données obtenues pour chacun des tests catalytiques sont archivées et comparées à celles obtenues avec les autres catalyseurs testés. Cette comparaison peut être réalisée par simple lecture de l'ensemble des résultats. Toutefois pour des raisons de rapidité et de fiabilité, une lecture comparative à l'aide d'un
15 outil informatique est privilégiée. Cette analyse comparative vise à identifier les données plus particulièrement spécifiques à un nombre réduit de voire à un unique test(s) catalytique(s). Une donnée est dite spécifique lorsqu'elle est obtenue seulement pour un nombre réduit de réactions catalytiques, voire une unique réaction, ou encore lorsqu'elle est obtenue avec une sélectivité très différente de celles observées pour les autres tests
20 catalytiques. Cette sélectivité peut se traduire par une surexpression du composé qui lui est associée ou à l'inverse une sous expression de celui-ci.

 Cette caractérisation peut notamment être effectuée par superposition des données de l'ensemble des tests catalytiques, avec un mode d'indexation adapté pour distinguer les données possédant l'occurrence la plus faible ou à l'inverse, l'occurrence la
25 plus importante. Chaque donnée caractérisant un unique composé, il est ensuite possible de procéder à l'isolement et l'identification du composé associé notamment à l'aide des méthodes analytiques standard.

Catalyseurs

 Les catalyseurs, considérés selon l'invention, peuvent être de nature chimique,
30 organique ou inorganique, et notamment de nature organométallique, ou encore biologique à l'image des protéines, cellules ou enzymes.

Il peut s'agir de tous les catalyseurs utilisables en synthèse catalytique homogène ou hétérogène.

Les catalyseurs de conversion chimique comprennent la plupart des éléments du tableau périodique et sont solides d'une manière générale dans les conditions usuelles de réaction.

Ces catalyseurs peuvent être testés isolément ou sous forme de combinaisons.

Ces catalyseurs peuvent également être sous une forme supportée. Le type de support peut être choisi parmi des argiles inertes, des zéolithes, des céramiques, du carbone ou un matériau organique inerte. Il peut également s'agir d'oxydes métalliques à l'image de Al_2O_3 . Ces supports peuvent être mis en œuvre sous des formes solides diverses comme par exemple nids d'abeilles, particules ou réseaux.

A titre illustratif et non limitatif de ces catalyseurs, on peut notamment citer les catalyseurs à base de bismuth, étain, nickel, rhodium, palladium, ruthénium, titane, zirconium, iridium, cuivre, cobalt, rhodium, zinc, platine et de terres rares.

Une librairie de catalyseurs comprend généralement plusieurs centaines de catalyseurs.

Cette librairie de catalyseurs peut être avantageusement enregistrée sur un support informatique.

Conditions réactionnelles

Les conditions réactionnelles de base sont généralement celles classiquement utilisées pour une réaction chimique ou biologique considérée. Elles imposent généralement le choix d'un milieu solvant, de son degré de dilution, des co-réactifs, d'une température d'une pression et/ou du pH du milieu réactionnel.

Au sens de la présente invention, « co-réactif » désigne tout composé qui de part sa présence dans le milieu réactionnel est susceptible de participer à la réaction, comme le monoxyde de carbone par exemple, d'affecter le rendement et/ou la sélectivité de la réaction. Il peut notamment s'agir d'un composé acide, basique, nucléophile, électrophile, d'un dipôle, ou chélatant de métal.

L'invention pourra être mieux comprise à la lecture de l'exemple qui suit et des figures annexées.

FIGURES

- la figure 1 illustre la réaction testée en exemple ci-après, et précise les sondes utilisées sous formes non marquées et l'ensemble des produits possibles,
- 5 - la figure 2 illustre la réaction testée en exemple 1 ci-après, et précise les sondes utilisées sous formes marquées et l'ensemble des produits possibles,
- la figure 3 illustre l'influence de la structure des marqueurs sur leur coefficient de réponse en analyse par spectrométrie de masse APPI,
- la figure 4 montre une analyse directe du brut réactionnel obtenu avec le
10 catalyseur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$,
- la figure 5 montre l'analyse du brut réactionnel obtenu avec le catalyseur $\text{Pd}(\text{OAc})_2$,
- la figure 6 est une figure témoin d'analyse de brut non marqué,
- la figure 7 illustre la linéarité de réponse des sondes utilisées en exemple 2,
- 15 et
- les figures 8A et 8B comparent les spectres obtenus par spectrométrie de masse par ionisation d'une molécule complexe non marquée (figure 8A) et de la même molécule complexe marquée selon l'invention (figure 8B).

20

EXEMPLE 1

Le procédé selon l'invention a été mis en œuvre pour sélectionner entre le catalyseur $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{Cl}_2$ et $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, le catalyseur le plus actif pour obtenir la
25 condensation des deux sondes de réactivité représentées en figure 1. Le protocole suivi pour réaliser cette réaction de condensation est le suivant :

A un mélange de CuI (0,0075 mmol) et de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,015 mmol) dans l'acétonitrile (4 ml) est ajoutée la triéthylamine (2,3 mmol). Les deux sondes de réactivité, à savoir le bromoarène et l'alcyne sont ensuite additionnées goutte à
30 goutte à température ambiante à raison de 0,77 mmol chacune. Le mélange réactionnel est dégazé plusieurs fois à l'argon puis porté à reflux.

Après 12 heures de réaction, 10 microlitres du milieu sont dilués dans du méthanol (35 ml) et analysés sans purification par spectrométrie de masse à l'aide d'un spectogramme MSD de chez Agilent équipé d'une source APPI et d'un détecteur simple quadripôle.

5 La figure 4 rend compte de l'analyse du brut réactionnel obtenue avec le catalyseur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$. On note la présence de deux produits de couplage dans un rapport 85/15 dont le produit attendu en plus forte proportion. On observe également la consommation du substrat intervenant dans la formation de deux produits et un reste du substrat n'intervenant que dans la formation d'un produit.

10 Par opposition, la figure 5 qui se rapporte à l'analyse du brut réactionnel obtenu avec le catalyseur $\text{Pd}(\text{OAc})_n$, montre que ce second catalyseur ne conduit à la formation que de très faibles quantités de produits.

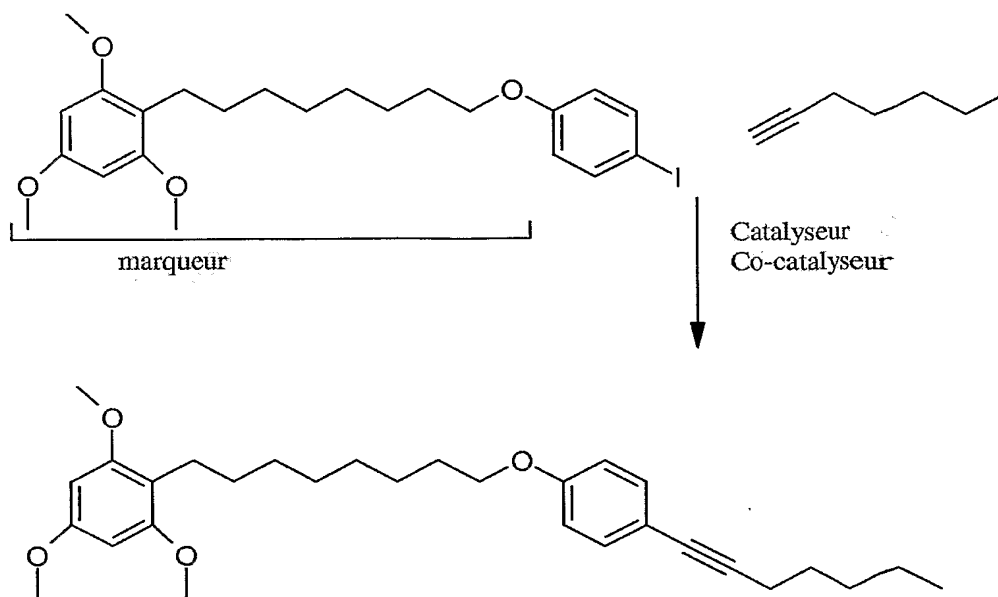
Enfin, la figure 6 relative à l'analyse du milieu réactionnel obtenu avec le catalyseur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ mis en présence des deux sondes non munies du système de
15 marquage, révèle que le spectre d'analyse est plus dense et que son déchiffrement est par conséquent plus difficile.

Ces résultats corréleront avec ceux obtenus par analyse classique (HPLC). Ils démontrent la rapidité d'obtention et la précision des résultats obtenus par le procédé selon l'invention pour l'analyse rapide de bibliothèques de bruts réactionnels et la détection des
20 composés formés par combinaison de groupements réactifs.

EXEMPLE 2

La réactivité du catalyseur $\text{Pd}(\text{PPh})_3$ pour le couplage de Sonogashira a été testée en présence de plusieurs types de co-catalyseurs dont la nature chimique est précisée
25 dans le tableau ci-après.

La réaction testée peut être schématisée comme suit.



Chaque réaction a été conduite en utilisant les conditions suivantes.

5	Catalyseur :	Pd(PPh) ₃ Cl ₂ / 4 % molaire : 2,1 mg
		CuI ou autre : 10 % molaire : 1,5 mg
	ArI :	TMB-C ₈ -O-Ar-I / 1 eq / 0,075 mmol / 37,35 mg
	Alcyne :	Heptyne / 1,2 eq / 0,09 mmol / 8,65 mg / 11,8 uL
	Base :	Et ₃ N / 2 eq / 0,15 mmol / 21 uL
10	Solvant :	THF 1,5 mL + H ₂ O 300 uL
	Température :	50 °C
	Temps :	15 h

Chaque milieu réactionnel est analysé à l'issue du test catalytique par spectrométrie de masse selon le protocole suivant :

Chaque milieu réactionnel est filtré sur une cartouche de célite puis le volume de chaque échantillon est amené à 2,5 mL par ajout de méthanol de manière à ajuster la concentration totale en molécule marquée à environ $3 \cdot 10^{-2}$ M.

Un volume de 17 μ L de chaque échantillon est prélevé puis dilué à l'aide d'un mélange méthanol/toluène de façon à obtenir des solutions à environ $5 \cdot 10^{-4}$ M.

Ces solutions sont alors analysées individuellement à l'aide d'un spectromètre de masse Agilent 1100 Series LC/MSD couplé à une chaîne HPLC sans colonne.

Le volume injecté est de 1 μL et le débit de phase mobile est fixé à 0,5 mL/min. Le débit d'azote dans la source APPI est de 5 mL/min alors que la pression de nébulisation dans la source est portée à 30 psig et la température du vaporisateur à 275 °C.

L'analyse de chaque échantillon est réalisée en un temps inférieur à 30 secondes par échantillon.

Les résultats sont présentés dans le tableau I ci-après :

Tableau I

<u>Co-catalyseur</u>	<u>Rendement en produit de couplage</u>
FeS	0
NiCl ₂	0
InI	0
AgCO ₃	15
Cu ₂ O	91
Aucun	1
FeSO ₄ .7H ₂ O	0
CdCl ₂	3
GdI ₂	0
AgNO ₂	12
CuCN	100% conversion dont 22% de réaction avec CN
CuI	95
Fe/Graphite	0
RuCl ₃	0
BiI ₃	0
Ag ₂ O	17
Cu powder	5
CuBr/Me ₂ S	89
MnO ₂	0
SbCl ₃	0
CoCl ₂	0
Ag colloidal	0
Cu/Zn	10
CuCl	86
Lanthanide Chloride	0
Cs(Ac ₂ O)	0
Al(iPrO) ₃	0
CeSO ₄ .4H ₂ O	0
CeF ₃	0
ZrCl ₄	0
Ti(iPrO) ₄	0

Ga ^{III} Acétylacétonate	0
Er ₂ O ₃	0
CeCl ₃	0
BaCl ₂ .2H ₂ O	0
Pd Black	3
LiBF ₄	0
CrCl ₃	0
SnCl ₂	5
Vit C	0
I ₂	0
ThNO ₃ .3H ₂ O	5
AuCIPPh ₃	15
AuCl ₄ .HCl	11
ZrCl ₂ O.8H ₂ O	0
Au ^{III} O	25
SnO	0
Ag ₂ O	19
CdI	0
AgCl	16

La figure 7 illustre plus particulièrement le suivi de la réaction conduite en présence d'ammoniaque à la place de la triéthylamine et en utilisant à titre de co-catalyseur Cu₂O.

5 La présence du marqueur sur la sonde constituant le substrat induit une réponse linéaire dont l'intensité varie en fonction du rapport stoechiométrique entre le substrat et le produit formé.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour sélectionner au moins un catalyseur parmi une librairie de catalyseurs pour sa réactivité à l'égard d'une transformation chimique caractérisé en ce qu'il comprend au moins les étapes consistant à :

5 a) tester, l'activité catalytique d'un premier catalyseur appartenant à ladite librairie de catalyseurs vis-à-vis d'un milieu réactionnel contenant à titre de composés à transformer au moins une sonde de réactivité dotée d'un système de marquage spécifique ou non et comprenant au moins un motif réactionnel susceptible de réagir selon ladite transformation chimique,

10 b) analyser, à l'issue dudit test catalytique, ledit milieu réactionnel de manière à caractériser qualitativement et/ou quantitativement, les composés formés,

 c) répéter les étapes a) et b) pour au moins un autre catalyseur de ladite librairie,

 d) comparer les résultats d'analyses obtenus pour chaque catalyseur de
15 manière à caractériser au moins un catalyseur possédant la réactivité requise vis-à-vis de ladite transformation chimique.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le milieu réactionnel contient au moins deux types de sondes de réactivité, chaque type de sonde comprenant au moins un motif réactionnel susceptible de réagir avec au moins un motif présent sur l'autre
20 type de sonde selon ladite transformation chimique.

3. Procédé pour caractériser au moins une application catalytique d'un catalyseur caractérisé en ce qu'il comprend au moins les étapes consistant à :

 a) tester l'activité catalytique d'un premier catalyseur vis-à-vis d'un milieu réactionnel contenant à titre de composés à transformer une série de sondes de réactivité, chaque sonde étant différente l'une de l'autre et comprenant au moins un motif réactionnel
25 susceptible de réagir avec au moins un autre motif présent sur une sonde distincte ou non,

 b) analyser, à l'issue dudit test catalytique, ledit milieu réactionnel de manière à caractériser qualitativement et/ou quantitativement, les composés formés,

 c) répéter les étapes a) et b) pour au moins un autre catalyseur,

d) comparer les résultats d'analyses obtenus pour chaque catalyseur de manière à distinguer des données communes, les données spécifiques à chaque analyse réalisée selon l'étape b),

5 et e) caractériser le ou les composés correspondants à ces données spécifiques,

f) qualifier et/ou quantifier la réactivité catalytique du ou des catalyseur(s) correspondant(s).

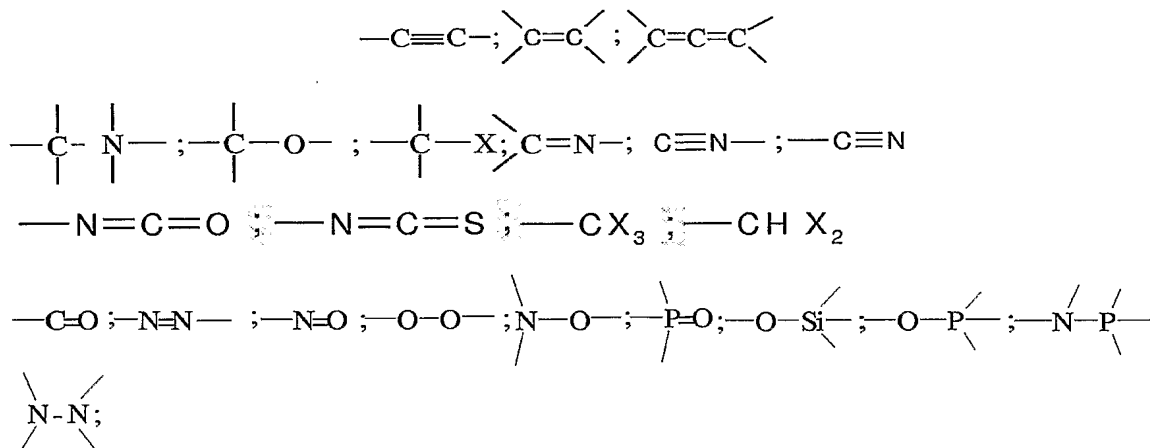
4. Procédé selon la revendication 2 ou 3, caractérisé en ce que chaque sonde est dotée d'un système de marquage.

10 5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que chaque sonde possède un système de marquage spécifique.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que chaque sonde possède un unique motif réactionnel.

15 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'un motif réactionnel est constitué par une liaison saturée d'un atome de carbone avec au moins un atome d'halogène et/ou un hétéroatome ou une liaison insaturée entre deux atomes de carbone, entre un atome de carbone et au moins un hétéroatome ou entre deux hétéroatomes identiques ou différents.

20 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le motif réactionnel est choisi parmi :



25

avec X représentant un atome d'halogène.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 et 4 à 8, caractérisé en ce que le marqueur possède une structure électronique telle que le système sonde-marqueur émet, lorsqu'il est soumis à une ionisation chimique ou photochimique, un signal d'intensité au moins 5 fois supérieur à celui émis par la même sonde non associée audit marqueur.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le marqueur comprend au moins un motif aryle fortement enrichi en électrons.

11. Procédé selon la revendication 9 ou 10, caractérisé en ce que ledit marqueur est un composé de formule générale I :



avec :

- Ar représentant un groupement aryle condensé ou non et pouvant comprendre un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, ledit groupement pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, 15 groupement alkoxy en C₁-C₅, et/ou groupement phénoxy,

- X représentant une chaîne alkyle en C₁ à C₁₅ pouvant être interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou fonction cétonique, et le cas échéant substituée, ou dérivé ou analogue de celui-ci,

- n représentant 1 ou 0,

20 - P représentant un motif labile comme par exemple une fonction ester, une liaison benzylique, une liaison Si — O, assurant la liaison dudit marqueur de formule générale (I) à la sonde de réactivité, et

- □ figurant le point d'ancrage du marqueur à la sonde de réactivité.

25 12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que les combinaisons sonde-système de marquage mises en présence se distinguent par leur poids moléculaire.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'elles portent le même système de marquage.

30 14. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'analyse en étape b) est réalisée par spectrométrie de masse.

15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'il s'agit de la technique APPI.

16. Procédé selon la revendication 14 ou 15, caractérisé en ce que le spectromètre de masse est couplé à un dispositif de chromatographie.

17. Système informatique utile pour la mise en œuvre d'un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce qu'il comporte au moins un
5 serveur informatique agencé pour :

a) archiver pour chaque catalyseur testé selon ledit procédé, l'ensemble des données acquises lors de l'analyse du milieu réactionnel correspondant,

b) comparer les données archivées pour l'ensemble des catalyseurs testés en vue de caractériser des réactivités catalytiques spécifiques, et

10 c) archiver les réactivités spécifiques détectées selon l'étape b).

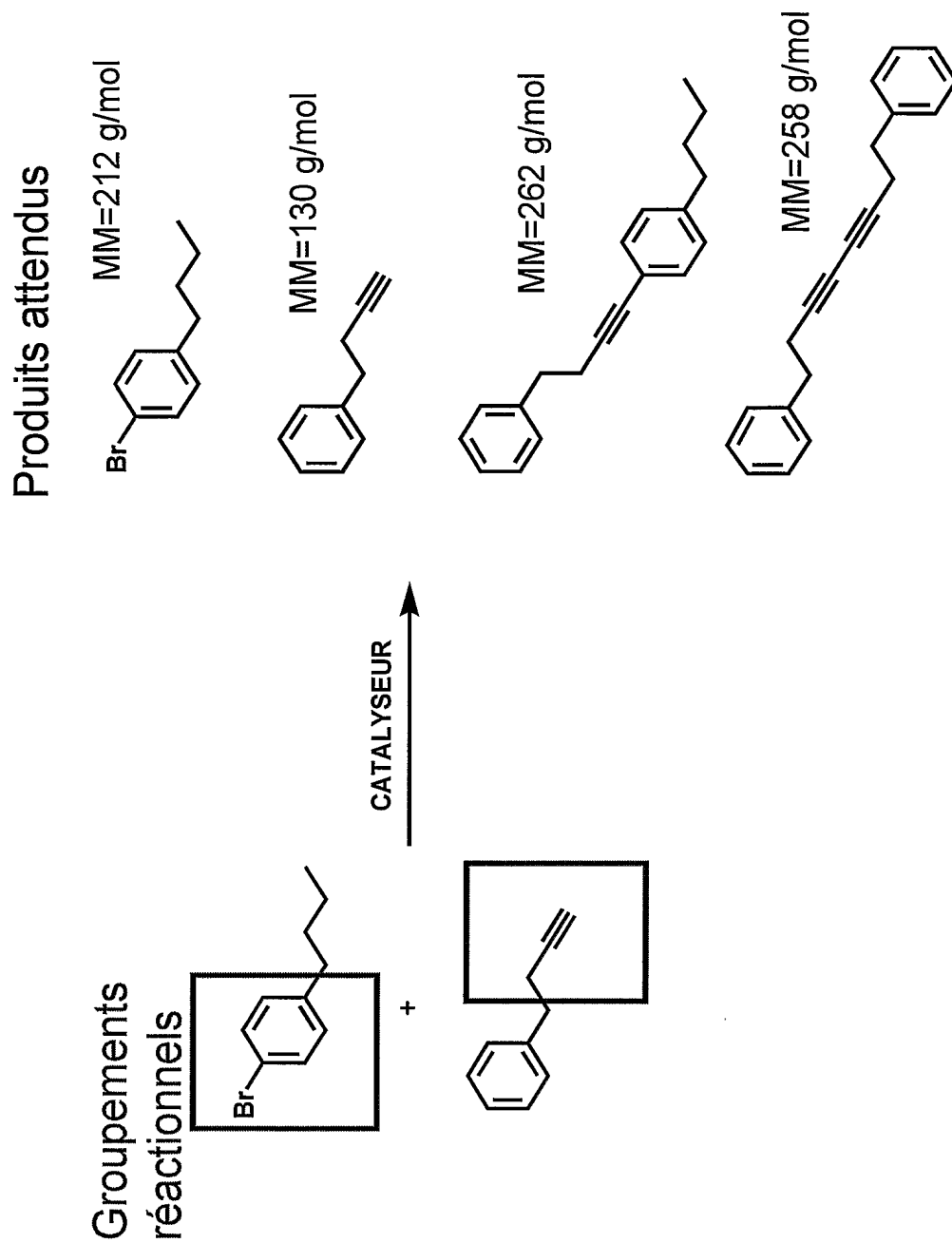


FIGURE 1

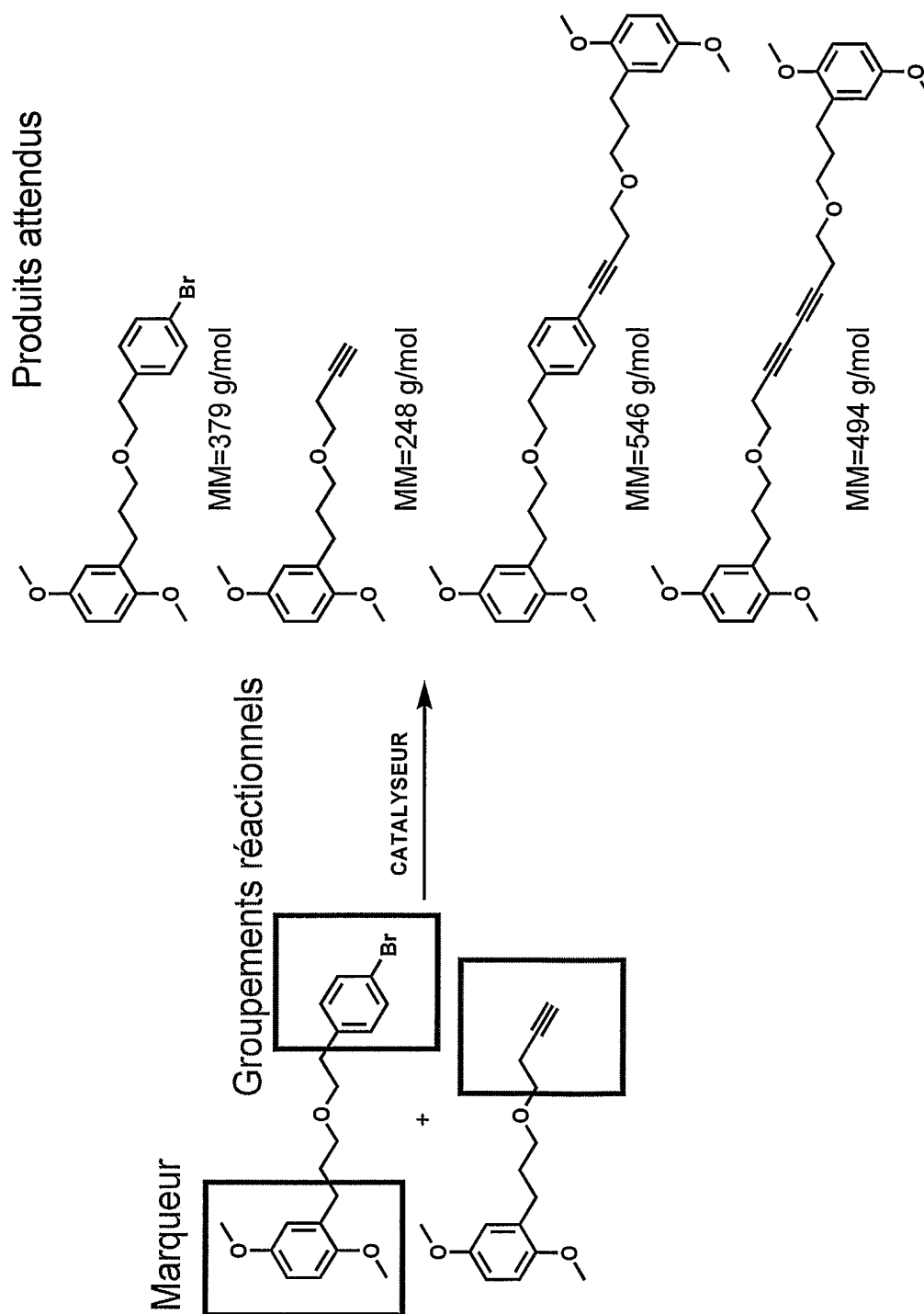


FIGURE 2

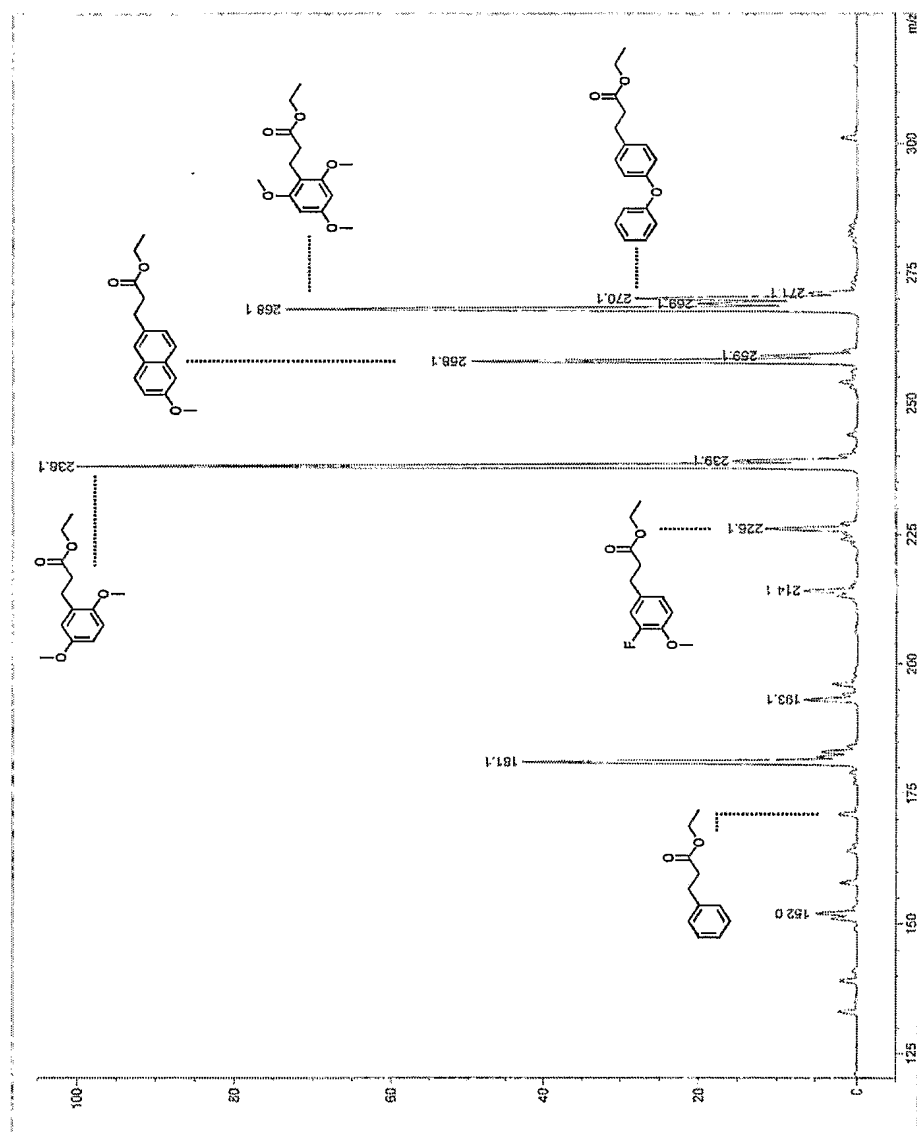


FIGURE 3

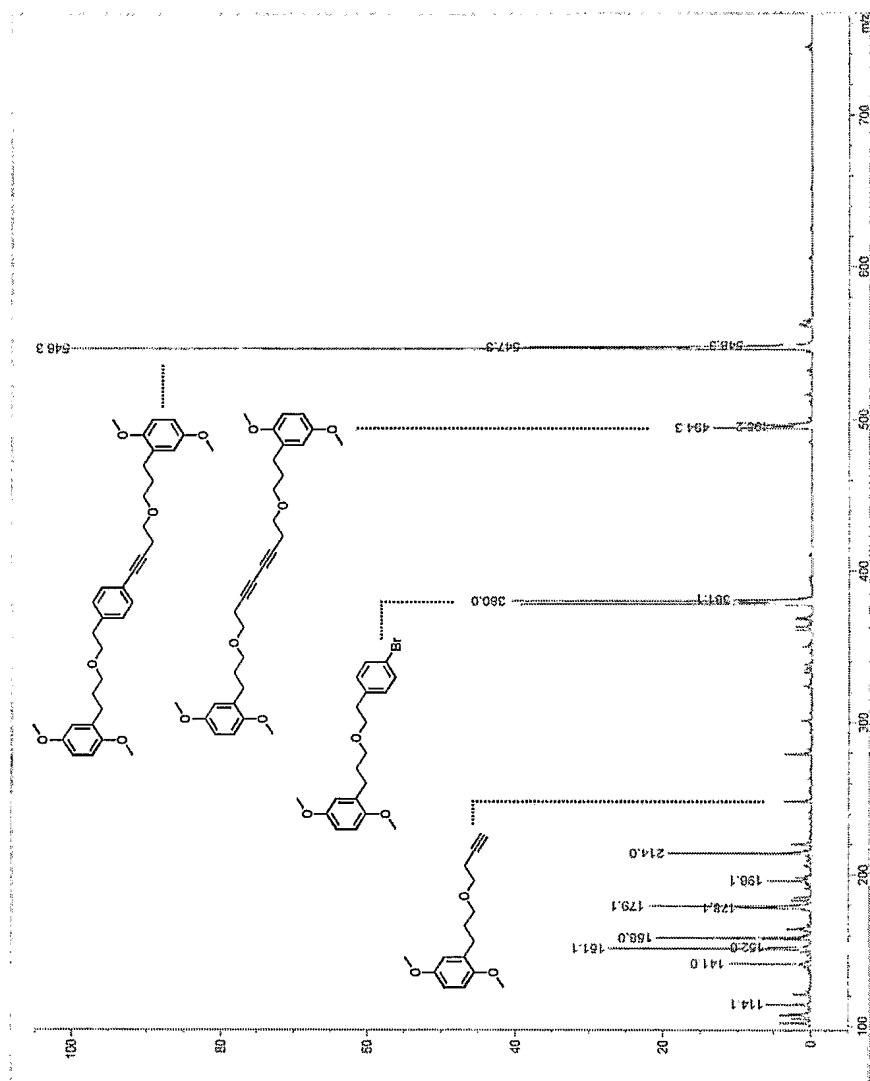


FIGURE 4

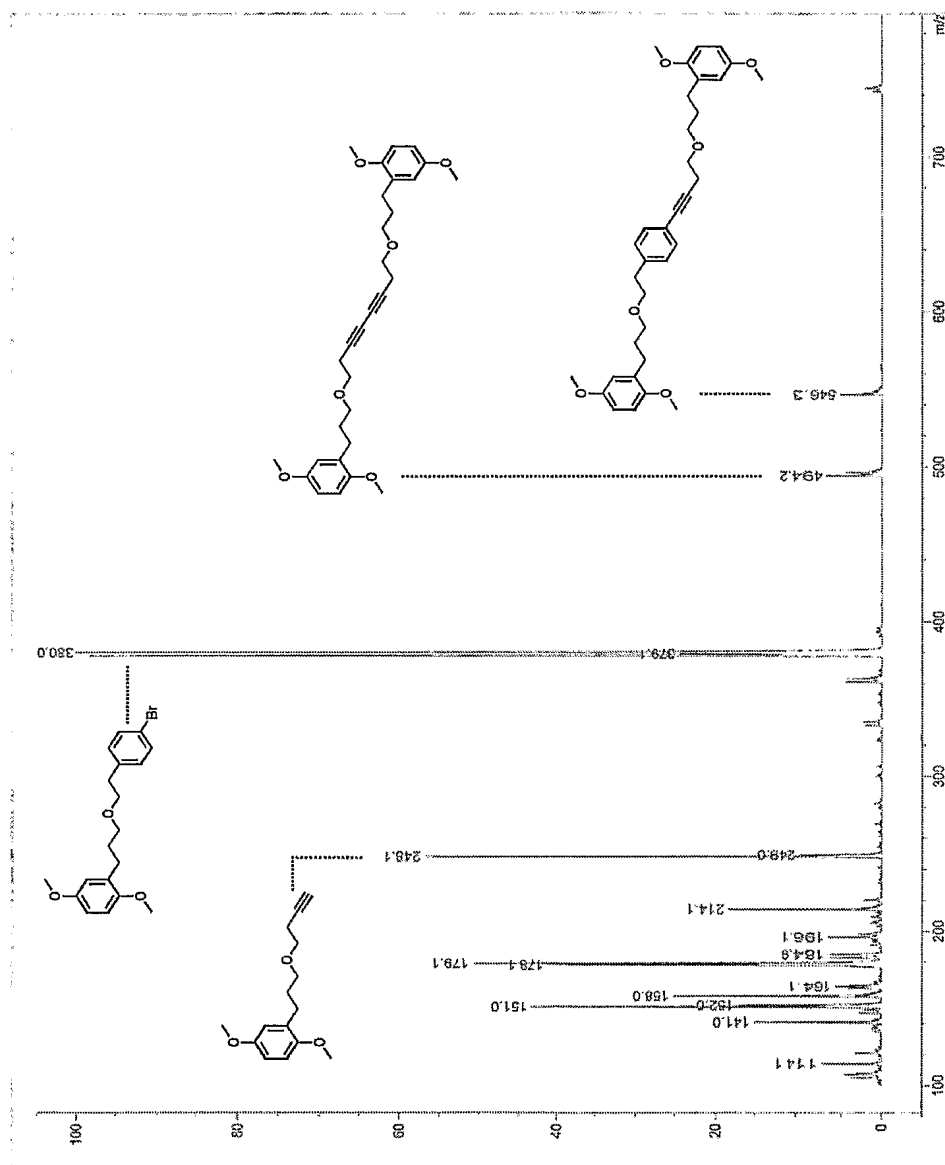


FIGURE 5

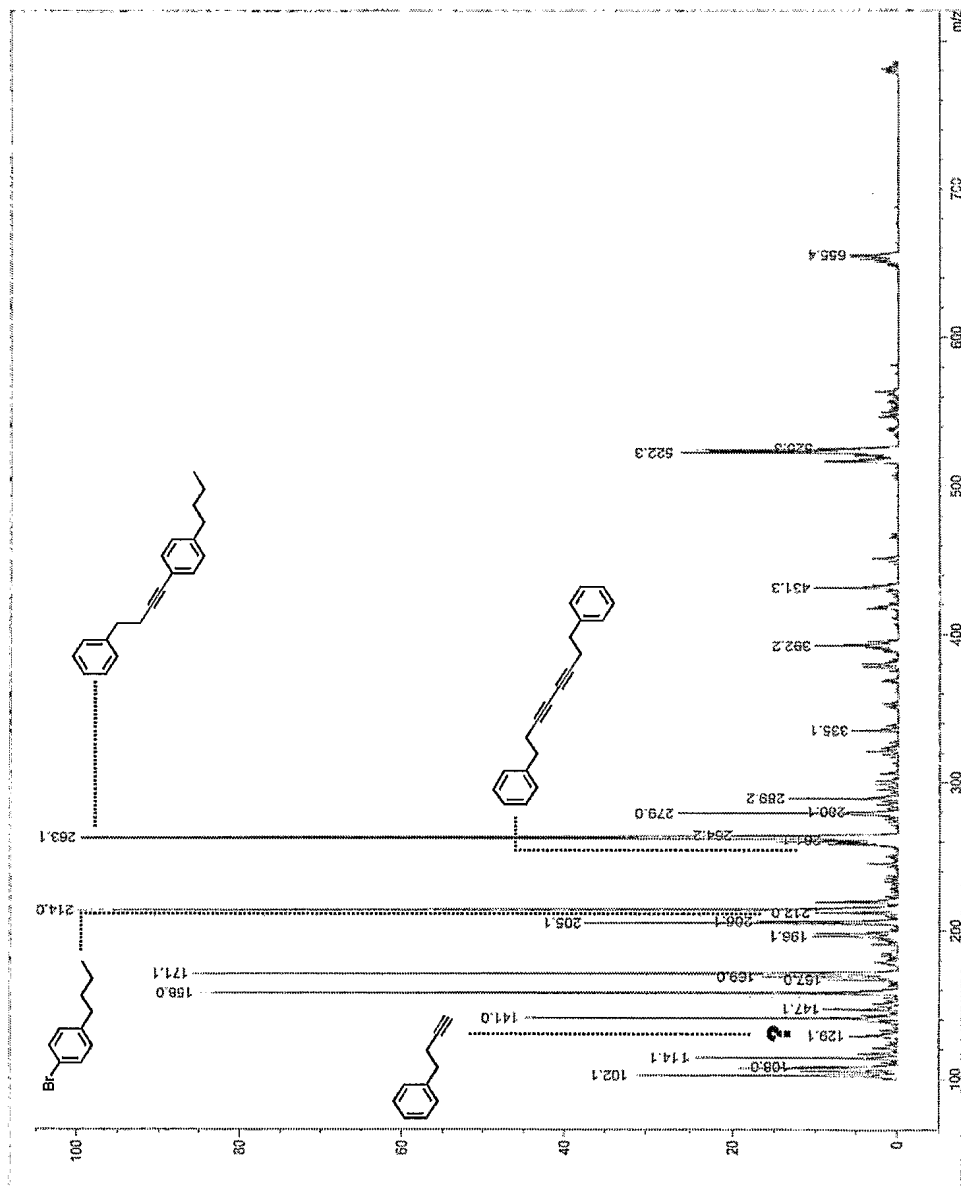


FIGURE 6

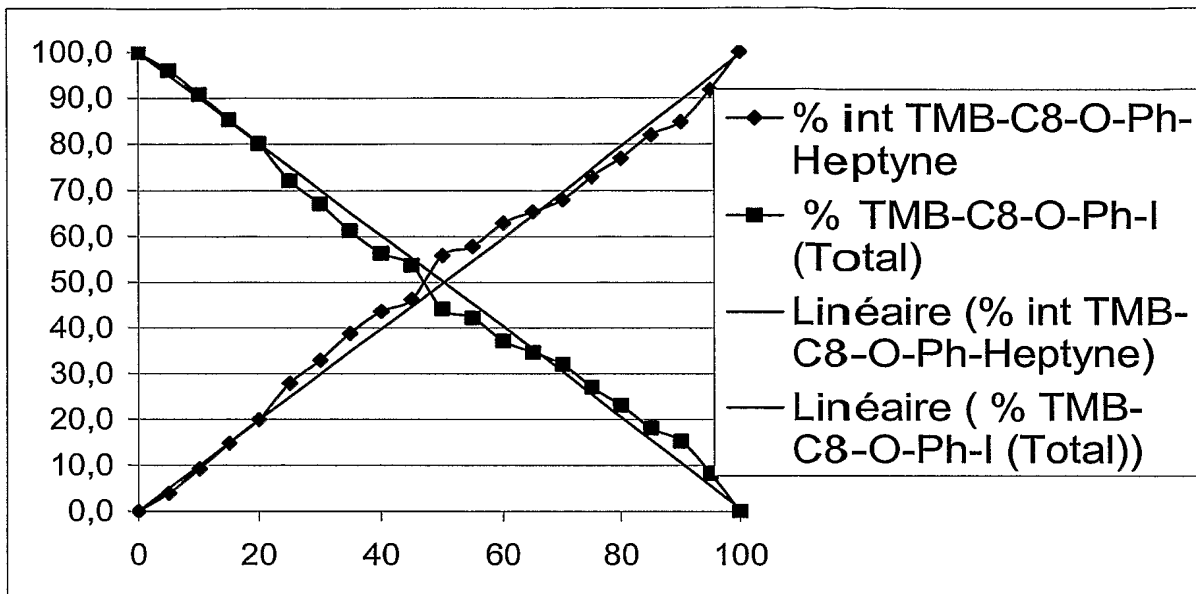
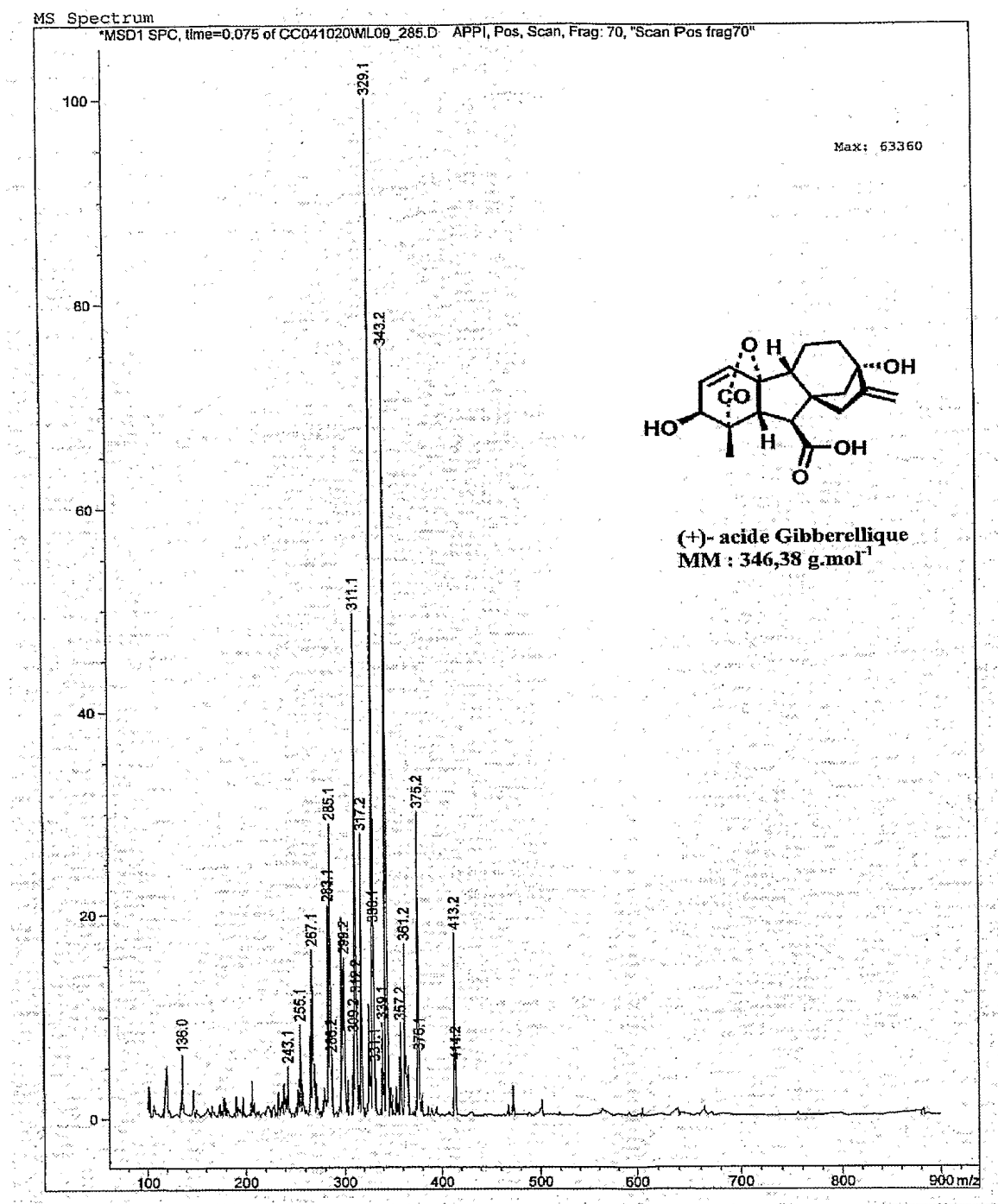


FIGURE 7



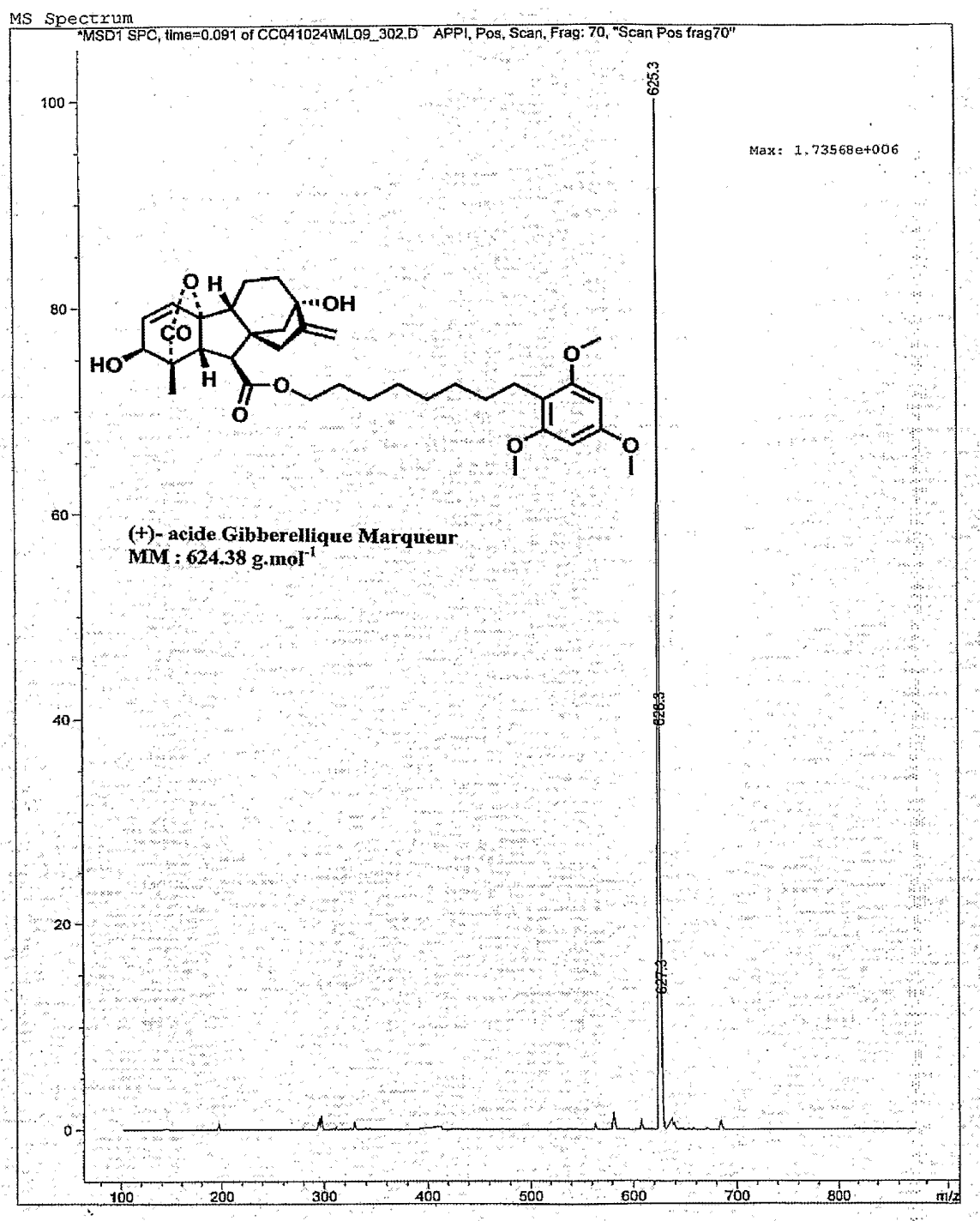


FIGURE 8B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/050056

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N31/10 G06F17/40 G06F17/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01D B01J C07B G01N G06F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2 327 754 A (JOHNSON MATTHEY PLC) 3 February 1999 (1999-02-03)	3,6-8,17
Y	examples	1,2,4,5, 9-13,15
X	US 2002/182735 A1 (KIBBY CHARLES L ET AL) 5 December 2002 (2002-12-05)	3,6-8, 14,16,17
Y	paragraphs '0017! - '0021! paragraphs '0080! - '0100! claims	1,2,4,5, 9-13,15
X	US 2002/141900 A1 (HAUSHALTER ROBERT C ET AL) 3 October 2002 (2002-10-03)	3,6-8,17
Y	example 3; tables 2,3	1,2,4,5, 9-13,15
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2005

Date of mailing of the international search report

08/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Österle, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/050056

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KUO P Y ET AL: "A planning module for performing grid search, factorial design, and related combinatorial studies on an automated chemistry workstation" CHEMOMETRICS AND INTELLIGENT LABORATORY SYSTEMS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 48, no. 2, 2 August 1999 (1999-08-02), pages 219-234, XP004171922 ISSN: 0169-7439 *scénarios 1 et 4* -----	3
Y	HINZEN, B.: "Combinatorial Chemistry A practical approach" 2000, WILEY-VCH, WEINHEIM, GERMANY, XP002333109 page 239 - page 242 -----	1,2,4,5, 9-13,15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/F R2005/050056

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2327754	A	03-02-1999	NONE	
US 2002182735	A1	05-12-2002	AU 8307601 A WO 0214854 A1	25-02-2002 21-02-2002
US 2002141900	A1	03-10-2002	US 6869799 B1 US 6149882 A AT 219968 T AU 4228999 A CA 2297725 A1 DE 69901996 D1 DE 69901996 T2 DE 1001846 T1 EP 1245281 A2 EP 1001846 A1 ES 2178442 T3 JP 3377988 B2 JP 2002517735 T WO 9964160 A1 US 6395552 B1 US 2001051110 A1	22-03-2005 21-11-2000 15-07-2002 30-12-1999 16-12-1999 08-08-2002 31-10-2002 14-09-2000 02-10-2002 24-05-2000 16-12-2002 17-02-2003 18-06-2002 16-12-1999 28-05-2002 13-12-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

ande Internationale No
PCT/FR2005/050056

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 G01N31/10 G06F17/40 G06F17/30		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 G01D B01J C07B G01N G06F		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	GB 2 327 754 A (JOHNSON MATTHEY PLC) 3 février 1999 (1999-02-03)	3,6-8,17
Y	exemples	1,2,4,5, 9-13,15
X	US 2002/182735 A1 (KIBBY CHARLES L ET AL) 5 décembre 2002 (2002-12-05)	3,6-8, 14,16,17
Y	alinéas '0017! - '0021! alinéas '0080! - '0100! revendications	1,2,4,5, 9-13,15
X	US 2002/141900 A1 (HAUSHALTER ROBERT C ET AL) 3 octobre 2002 (2002-10-03)	3,6-8,17
Y	exemple 3; tableaux 2,3	1,2,4,5, 9-13,15
	----- -/--	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div> </div>		
° Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center;">23 juin 2005</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center;">08/07/2005</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center;">Österle, C</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

ande Internationale No
 PCT/FR2005/050056

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	KUO P Y ET AL: "A planning module for performing grid search, factorial design, and related combinatorial studies on an automated chemistry workstation" CHEMOMETRICS AND INTELLIGENT LABORATORY SYSTEMS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 48, no. 2, 2 août 1999 (1999-08-02), pages 219-234, XP004171922 ISSN: 0169-7439 *scénarios 1 et 4*	3
Y	----- HINZEN, B.: "Combinatorial Chemistry A practical approach" 2000, WILEY-VCH, WEINHEIM, GERMANY, XP002333109 page 239 - page 242 -----	1,2,4,5, 9-13,15

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements

aux membres de familles de brevets

mande Internationale No

PCT/FR2005/050056

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB 2327754	A	03-02-1999	AUCUN	
US 2002182735	A1	05-12-2002	AU 8307601 A	25-02-2002
			WO 0214854 A1	21-02-2002
US 2002141900	A1	03-10-2002	US 6869799 B1	22-03-2005
			US 6149882 A	21-11-2000
			AT 219968 T	15-07-2002
			AU 4228999 A	30-12-1999
			CA 2297725 A1	16-12-1999
			DE 69901996 D1	08-08-2002
			DE 69901996 T2	31-10-2002
			DE 1001846 T1	14-09-2000
			EP 1245281 A2	02-10-2002
			EP 1001846 A1	24-05-2000
			ES 2178442 T3	16-12-2002
			JP 3377988 B2	17-02-2003
			JP 2002517735 T	18-06-2002
			WO 9964160 A1	16-12-1999
			US 6395552 B1	28-05-2002
			US 2001051110 A1	13-12-2001